

UniversitätsSpital Zürich
Klinik für Geburtshilfe
Direktor: Prof. Dr. med. R. Zimmermann

Arbeit unter der Leitung von Frau Dr. med. Katharina Quack Lötscher

**Evaluation der Häufigkeit von Aborten nach Chorionzottenbiopsie
und Amniozentese zwischen 1999 und 2003 an der Klinik für
Geburtshilfe Universitätsspital Zürich**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Kerstin Blickenstorfer-Schad
aus Deutschland

Genehmigt im Auftrag von Prof. Dr. med. Roland Zimmermann
Zürich 2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	2
1. Zusammenfassung	3
2. Einleitung	4
3. Methode und Patientinnen	5
3.1. Methode	5
3.2. Patientinnen	5
3.3. Punktion	5
3.4. Statistik	6
4. Resultate	7
4.1. Verteilung der Punktionen nach CVS und AC von 1999-2003	7
4.2. Verteilung der Punktionen nach SSW	8
4.3. Verteilung der Aborte nach Karyotyp und Zeitintervall	9
4.4. Verteilung der Aborte in Abhängigkeit der Erfahrung des Untersuchers	11
4.5. Verteilung der Aborte in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter	12
4.6. Verteilung der Aborte in Abhängigkeit vom mütterlichen BMI	13
4.7. Verteilung der Aborte in Abhängigkeit vom mütterlichen Nikotinkonsum	14
4.8. Verteilung der Aborte in Abhängigkeit von mütterlichen Vorerkrankungen	15
4.9. Verteilung der Aborte in Abhängigkeit von Voroperationen am Uterus	16
4.10. Statistische Auswertung	17
5. Diskussion	23
6. Literaturverzeichnis	25
7. Danksagung	28
8. Curriculum Vitae	29

1. Zusammenfassung

Hintergrund. In der Pränataldiagnostik sind die transabdominale Chorionzottenbiopsie (CVS) und die Amniozentese (AC) wichtige Untersuchungsverfahren zur Diagnostik bei gegebener Indikation. Beide Untersuchungsverfahren haben aufgrund ihrer Invasivität ein punktionsbedingtes Abortrisiko.

Ziel dieser Studie war die Evaluation des punktionsbedingten Risikos unter Berücksichtigung von diversen Einflussfaktoren in den Jahren 1999 bis 2003.

Methode. Wir führten eine retrospektive Studie durch, die alle Patientinnen mit Einlingsschwangerschaften einschloss, die eine AC, eine CVS oder eine kombinierte Punktion bestehend aus AC, Chordozentese und/oder Plazentabiopsie in den Jahren 1999 bis 2003 am Universitätsspital Zürich hatten.

Mögliche Einflussfaktoren wie Karyotyp des Kindes, Alter, Nikotinabusus, vorbestehende Erkrankungen oder Voroperationen am Uterus der Schwangeren wurden zusätzlich evaluiert. Zur Klassifizierung der Schwangerschaftsverluste nach invasiver Diagnostik wurden Schwangerschafts-Outcome in zeitlicher Abhängigkeit zum Eingriff näher betrachtet.

Resultate. 1290 Patientinnen konnten definitiv in unsere Studie eingeschlossen werden: 574 Frauen hatten eine CVS, 703 Frauen eine AC und 13 eine Kombination aus AC, Chordozentese und/oder Plazentabiopsie.

Die Punktionen wurden zwischen der 9+6 Schwangerschaftswoche (SSW) und 35+0 SSW durchgeführt.

Bei den gesunden Kindern mit CVS erlitten drei Frauen (0.6%) einen Abort.

Bei den gesunden Kindern mit AC waren es acht Frauen (1.4%), die einen Abort erlitten. In der Gruppe der gesunden Kinder mit kombinierten Punktionen kamen keine Aborte vor.

Das Risiko für einen punktionsbedingten Abort innerhalb von 14 Tagen nach einer AC lag bei 0.7% mit einem 95% Konfidenzintervall von 0.3% - 1.8%, das Risiko für einen punktionsbedingten Abort nach CVS lag bei 0.2% mit einem Konfidenzintervall von 0.0% bis 1.1%. Die Differenz des Risikos für einen Abort nach Punktion (AC vs. CVS) lag bei 0.5% (Konfidenzintervall -1.6 - 0.5) und war somit nicht signifikant.

Diskussion: Innerhalb der ersten 14 Tage nach Punktion ergab sich eine Abortrate von 0.2% nach CVS und 0.7% nach AC, was am ehesten punktionsbedingten Aborten entspricht. Die ermittelten Zahlen decken sich mit Daten anderer Zentren. Die tiefe Abortrate lässt sich grösstenteils durch den Fortschritt der Untersuchungstechnik wie beispielsweise der ultraschallgesteuerten Nadelführung sowie der zunehmenden Erfahrung der punktierenden Ärzte erklären. Den nicht signifikant erhöhten Anteil von Aborten nach AC gegenüber CVS haben wir als Zufall gewertet.

2. Einleitung

Die transabdominale Chorionzottenbiopsie (CVS) und die Amniozentese (AC) gehören zu etablierten invasiven Testverfahren bei gegebener Indikation (Stanc et al. 1997). Sie unterscheiden sich bezüglich ihrem Risiko, ihren Kosten und dem optimalen Zeitpunkt der Durchführung. Die CVS hat der AC gegenüber den Nachteil, Mosaik der Plazenta bei zum Teil gesundem Karyotyp des Feten mitzuerfassen, während die AC nur kindliche Zellen erfasst.

Das punktionsbedingte Risiko eines Abortes nach AC wird in der Literatur mit 1% angegeben (Tabor et al. 1986). Auch nach einer CVS wurde ein erhöhtes Abortrisiko zwischen 2,35 % (Caughey et al.) und 2,5% (Donner et al.) beschrieben.

Dabei werden ein natürliches und ein punktionsbedingtes Abortrisiko unterschieden, sodass die Differenz zwischen totalem Abortrisiko und natürlichem Abortrisiko als punktionsbedingtes Abortrisiko gesehen werden kann (Nanal et al.).

Aborte werden als punktionsbedingt definiert, wenn sie zeitlich nahe der Punktion oder als Folge von Komplikationen wie beispielsweise vaginale Blutung, Blasensprung, oder Amnioninfekt auftreten (Sundberg et al., Tabor et al.). Es gilt jedoch zu beachten, dass auch Spontanaborte in diesem Zeitintervall auftreten können, unabhängig von invasiven Interventionen.

Zudem können mütterliches Alter (Cleary-Goldman et al., Wyatt et al.) und erhöhter BMI (Schmidt-Jensen et al.) das Risiko für einen Spontanabort zusätzlich steigern.

Ziel

Evaluation der Schwangerschaftsoutcomes und dabei insbesondere der Abortrate nach CVS und AC in Relation zur Gesamtabortrate in der Geburtshilfe des Universitätsspitals Zürich in den Jahren 1999 bis 2003.

3. Methode und Patientinnen

3.1. Methode

Wir führten eine retrospektive Studie durch, die alle Patientinnen mit Einlingschwangerschaften einschloss, die eine CVS, AC, oder eine kombinierte Punktion bestehend aus AC, Chordozentese und/oder Plazentabiopsie in den Jahren 1999 bis 2003 am Universitätsspital Zürich hatten.

Mögliche Einflussfaktoren wie Karyotyp des Kindes, Alter, Nikotinabusus, vorbestehende Erkrankungen oder Voroperationen am Uterus der Schwangeren wurden zusätzlich evaluiert.

Zur Klassifizierung der Schwangerschaftsverluste nach invasiver Diagnostik wurde das Schwangerschafts-Outcome in zeitlicher Abhängigkeit zum Eingriff näher betrachtet.

3.2. Patientinnen

Die Informationen wurden aus der klinikinternen elektronischen Krankengeschichte (Perinat) gezogen. Patientinnen, die die Punktion in der Klinik für Geburtshilfe hatten, aber von einem niedergelassenen Arzt oder Ärztin betreut wurden oder extern geboren hatten, wurden mittels Fragebogen kontaktiert, um mehr Information zum Verlauf nach der Punktion und dem kindlichen Outcome zu erhalten. 855 Fragebögen wurden verschickt. Bei unzustellbarem Fragebogen wurde der betreuende Arzt kontaktiert. Von 777 Patientinnen erhielten wir die benötigten Informationen direkt oder via Zuweiser. Die Rücklaufquote lag bei 90.9%.

3.3. Punktion

Die Punktionen wurden von 14 verschiedenen Untersuchern durchgeführt. Vor jeder Punktion wurde zunächst eine reguläre Ultraschalluntersuchung zur Evaluation von Fetus, Fruchtwasser und Plazenta durchgeführt. Es wurde dabei ein Ultraschall der Marke GE Healthcare Logiq 9 verwendet. Anschliessend erfolgte eine Hautdesinfektion des Punktionsreals mit Octenisept. Für die CVS wurde eine ultraschallgesteuerte Punktion mittels Needle Guide und steril überzogener

Ultraschallsonde durchgeführt. Die Nadelrichtung wurde am Monitor angezeigt. Verwendet wurde eine 20G Nadel der Firma Becton Dickinson. Die aspirierten Chorionzotten wurden in eine Natrium-Chlorid-Heparin-Lösung transferiert und zur Genetik geschickt.

Für die AC wurde ebenfalls eine Ultraschall-gesteuerte Nadelführung verwendet. Es wurden Nadeln mit 22G ebenfalls von der Firma Becton Dickinson verwendet. Die punktierte Amnionflüssigkeit wurde nativ an die Genetik gesendet.

Bei allen Proben wurden eine Kurzzeit- und eine Langzeitkultivierung durchgeführt.

3.4 Statistik

Wegen der kleinen Fallzahl wurde ein 95%-Wilson Score-Konfidenzintervall für die Proportionen berechnet. Zum Vergleich der beiden Punktionsarten CVS und AC wurde ein Fisher`s exact test durchgeführt. Auf eine Regressionsanalyse wurde verzichtet. Die statistischen Auswertungen wurden mit Excel und IBM SPSS Statistics Version 20 (IBM Corp., Armonk, NY) durchgeführt. Es wurde eine statistische Signifikanz bei $p < 0.05$ angenommen.

4. Resultate

Nach Ausschluss aller Zwillingsschwangerschaften und Entlastungspunktionen verblieben initial 1522 Patientinnen. Bei 175 Patientinnen konnte kein Outcome ermittelt werden und bei 57 war kein oder ein falsches Geburtsdatum beim Kind angegeben, sodass wir auch diese ausschlossen. Es verblieben somit 1290 Patientinnen definitiv in unserer Studie.

Gesamthaft hatten 574 Frauen eine CVS, 703 Frauen eine AC und 13 eine Kombination aus AC, Chordozentese und/oder Plazentabiopsie.

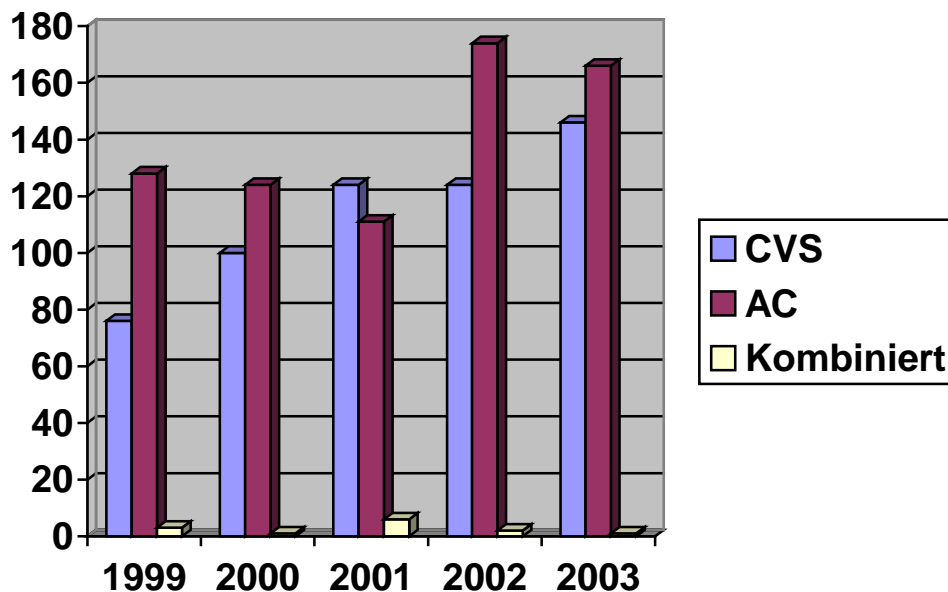
Die Punktionen wurden zwischen der 9+6 SSW und 35+0 SSW durchgeführt.

Die Verteilung der Punktionen zwischen 1999 und 2003 wird in den folgenden Tabellen und Graphiken dargestellt.

4.1. Tabelle 1: Verteilung der Punktionen nach CVS und AC von 1999 bis 2003

Jahr	Anzahl Punktionen	CVS	AC	Kombination
1999	211	76	128	3
2000	225	100	124	1
2001	241	124	111	6
2002	300	124	174	2
2003	313	146	166	1

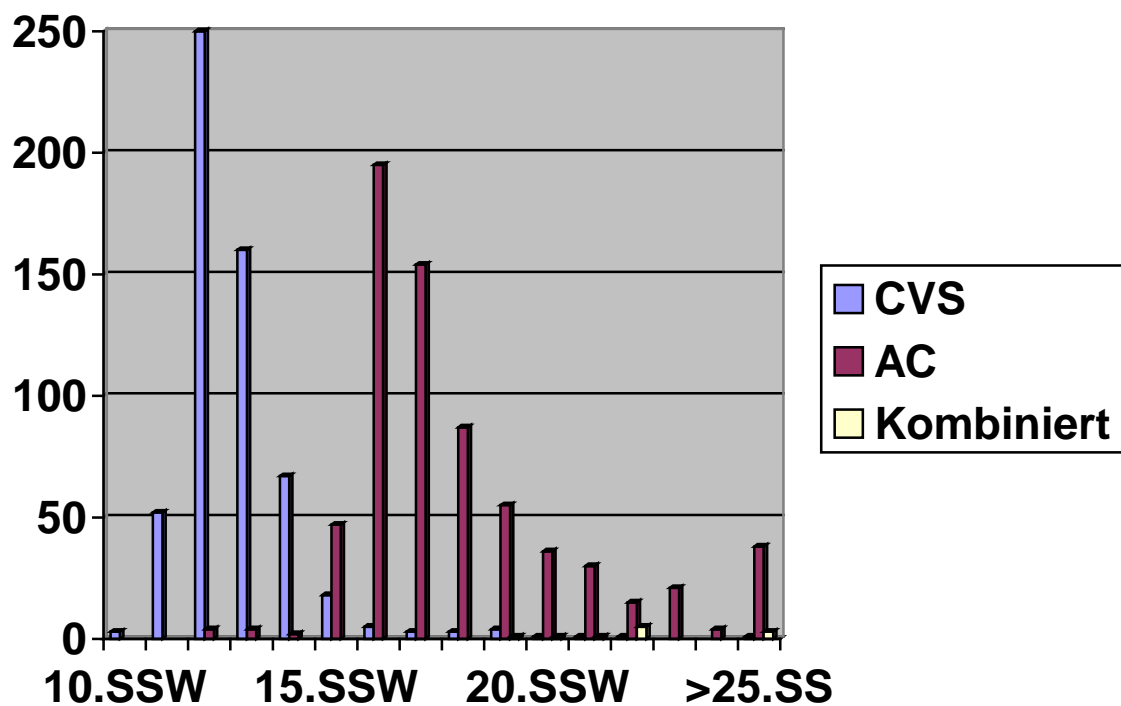
Graphik 1: Verteilung der durchgeführten Punktionen von 1999 bis 2003



4.2. Tabelle 2: Verteilung der Punktionen nach SSW

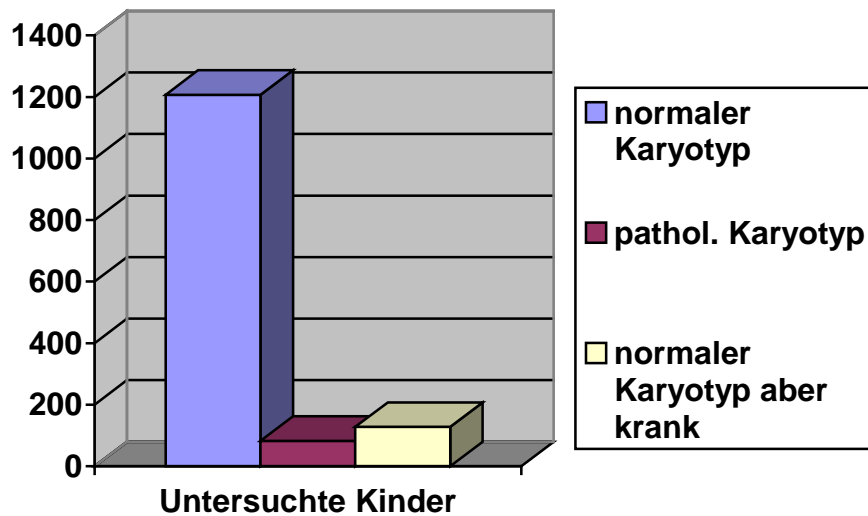
SSW	CVS/Plazentabiopsie	AC	Kombiniert
10	3	0	0
11	52	0	0
12	250	4	0
13	160	4	0
14	67	2	0
15	18	47	0
16	5	195	0
17	3	154	1
18	3	87	0
19	4	55	1
20	1	36	1
21	1	30	1
22	1	15	5
23	0	21	0
24	0	4	0
>25	1	38	3

Graphik 2: Verteilung der Punktionen nach SSW



Von den untersuchten Kindern hatten 83 einen pathologischen Karyotyp und 1207 einen normalen Karyotyp. Von den 1207 Kindern mit normalem Karyotyp hatten 128 sonstige Erkrankungen, was auch bezüglich des Outcome berücksichtigt wurde.

Graphik 3: Krankheitsverteilung der untersuchten Kinder



4.3. Verteilung der Aborte nach Karyotyp und Zeitintervall

Nun wurde das Outcome nach Karyotyp bezüglich Abort 7 Tage, 14 Tage, 21 Tage und mehr als 21 Tage nach Punktion betrachtet.

Unter „andere Outcomes“ wurden folgende Geburten zusammengefasst:

- partus immaturus lebend
- lebend frühgeboren
- IUFT
- verstorben < 1 Woche postpartal
- verstorben > 1 Woche postpartal

Tabelle 3: Outcome 0-7 Tage nach Intervention

Outcome	Pathologischer Karyotyp	Normaler Karyotyp	Normaler Karyotyp, aber andere Erkrankung des Kindes
Abort	5	3	2
Anderes Outcome	26	12	0

Tabelle 4: Outcome 8-14 Tage nach Intervention

Outcome	Pathologischer Karyotyp	Normaler Karyotyp	Normaler Karyotyp, aber andere Erkrankung des Kindes
Abort	1	5	1
Anderes Outcome	12	10	0

Tabelle 5: Outcome 15-21 Tage nach Intervention

Outcome	Pathologischer Karyotyp	Normaler Karyotyp	Normaler Karyotyp, aber andere Erkrankung des Kindes
Abort	1	3	1
Anderes Outcome	7	7	0

Tabelle 6: Outcome > 21 Tage nach Intervention

Outcome	Pathologischer Karyotyp	Normaler Karyotyp	Normaler Karyotyp, aber andere Erkrankung des Kindes
Abort	1	9	5
Anderes Outcome	24	1161	0

Punktionsbedingtes Risiko

Das Risiko für einen punktionsbedingten Abort innerhalb von 14 Tagen nach einer AC lag bei 0.7% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0.3% - 1.8%. Hingegen lag das Risiko bei für einen punktionsbedingten Abort nach CVS nur bei 0.2% mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0.0% bis 1.1%. Die Differenz der Risiken für einen Abort nach Punktion (AC vs. CVS) lag bei 0.5% (Konfidenzintervall -1.6 - 0.5) und war somit nicht signifikant.

Verschiedene Einflussfaktoren wie Erfahrung des Operateurs, mütterliches Alter, Gewicht, Nikotinabusus, Erkrankungen der Mutter und Voroperationen am Uterus wurden nachfolgend untersucht.

Ereignisse wurden in Zeitintervalle „bis 14Tage“, „>14Tage“ und „Geburt lebend am Termin“ unterteilt und das Outcome evaluiert. Die induzierten Aborte wurden bei dieser Betrachtung ausgeschlossen.

4.4. Verteilung der Aborte in Abhängigkeit der Erfahrung des Untersuchers

Die Punktionen wurden von 14 verschiedenen Untersuchern durchgeführt. Die Untersucher wurden in drei Erfahrungskategorien eingeteilt:

- >300 Punktionen
- 50-300 Punktionen
- <50 Punktionen

Tabelle 6: Outcome bis 14 Tage nach Punktion und Einflussfaktor „Erfahrung des Untersuchers“

Outcome	>300 Punktionen	50-300 Punktionen	< 50 Punktionen
Abort	9	5	0
Anderes Outcome	8	3	1

Tabelle 7: Outcome >14Tage nach Punktion und Einflussfaktor „Erfahrung des Untersuchers“

Outcome	>300 Punktionen	50-300 Punktionen	< 50 Punktionen
Abort	11	2	0
Anderes Outcome	66	22	0

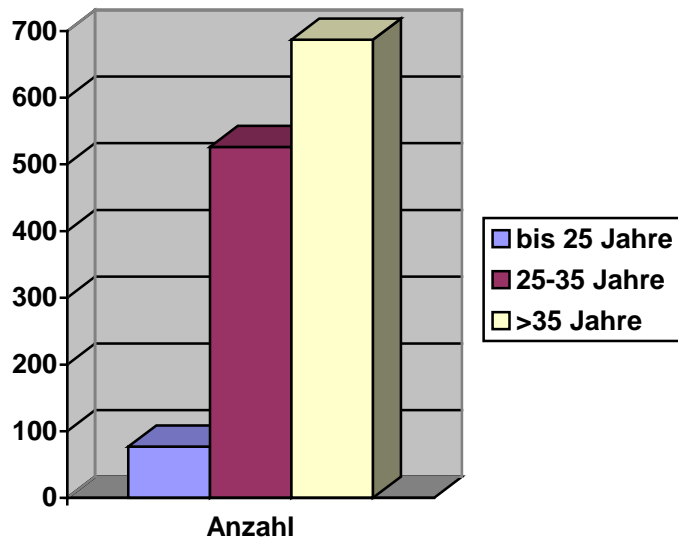
Tabelle 8: Geburten lebend am Termin und Einflussfaktor „Erfahrung des Untersuchers“

Outcome	> 300 Punktionen	50-300 Punktionen	< 50 Punktionen
Lebend am Termin	888	187	11

4.5. Verteilung der Aborte in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter

Das mütterliche Alter lag zwischen 16.9 und 47.8 Jahren.

Graphik 4: Altersverteilung der punktierten Frauen



Die Frauen wurden in drei Alterskategorien

- bis 25 Jahre
- 25-35 Jahre
- >35 Jahre

unterteilt und das Outcome bis 14 Tage, >14 Tage sowie die Termingeburten angeschaut.

Tabelle 9: Outcome bis 14 Tage nach Punktion und Einflussfaktor mütterliches Alter

Outcome	bis 25 Jahre	25-35 Jahre	>35 Jahre
Abort	0	4	10
Anderes Outcome	0	8	14

Tabelle 10: Outcome >14 Tage nach Punktion und Einflussfaktor mütterliches Alter

Outcome	bis 25 Jahre	25-35 Jahre	>35 Jahre
Abort	0	5	10
Andere Outcome	10	38	45

Tabelle 11: Geburten lebend am Termin und Einflussfaktor mütterliches Alter

Outcome	bis 25 Jahre	25-35 Jahre	>35 Jahre
Lebend am Termin	60	436	590

4.6. Verteilung der Aborte in Abhängigkeit vom mütterlichen body mass index (BMI)

Von 880 der 1290 Frauen konnte der BMI berechnet werden. Es erfolgte eine Unterteilung in vier BMI-Kategorien:

- <18.5 kg/m²
- 18.5 - 24.9 kg/m²
- 25.0 - 29.9 kg/m²
- >30 kg/m²

und das Outcome bis 14 Tage, >14Tage sowie die Termingeburten angeschaut.

Graphik 5: Verteilung des BMI der punktierten Frauen

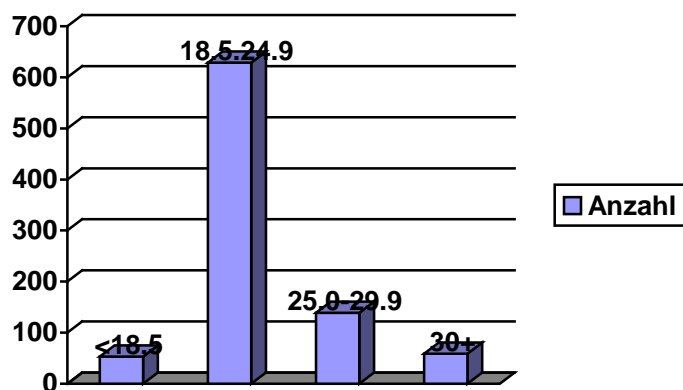


Tabelle 12: Outcome bis 14Tage nach Punktion und Einflussfaktor „BMI“

Outcome	BMI <18.5	BMI 18.5-24.9	BMI 25.0-29.9	BMI >30
Abort	0	9	4	0
Anderes Outcome	0	8	1	1

Tabelle 13: Outcome >14Tage nach Punktion und Einflussfaktor „BMI“

	BMI <18.5	BMI 18.5-24.9	BMI 25.0-29.9	BMI >30
Abort	0	9	2	1
Anderes Outcome	8	53	15	6

Tabelle 14: Termingeburt und Einflussfaktor „BMI“

	BMI <18.5	BMI 18.5-24.9	BMI 25.0-29.9	BMI >30
Termingeburten	44	509	108	50

4.7. Verteilung der Aborte in Abhängigkeit vom mütterlichen Nikotinkonsum

Es wurde unterteilt in drei Kategorien:

- Nikotinkonsum
- kein Nikotinkonsum
- Unbekannt

und das Outcome bis 14 Tage, >14Tage sowie die Termingeburten angeschaut.

Tabelle 15: Outcome bis 14Tage nach Punktion und Einflussfaktor „mütterlicher Nikotinkonsum“

	Nicotinkonsum	Kein Nicotinkonsum	Unbekannt
Abort	3	13	0
Anderes Outcome	1	10	0

Tabelle 16: Outcome >14Tage nach Punktion und Einflussfaktor „mütterlicher Nikotinkonsum“

	Nicotinkonsum	Kein Nicotinkonsum	Unbekannt
Abort	0	13	2
Anderes Outcome	12	79	2

Tabelle 17: Termingeburt und Einflussfaktor „mütterlicher Nikotinkonsum“

	Nicotinkonsum	Kein Nicotinkonsum	Unbekannt
Termingeburt	24	175	5

4.8. Verteilung der Aborte in Abhängigkeit von mütterlichen Vorerkrankungen

Es wurde unterteilt in 3 Kategorien:

- Mütterliche Erkrankung
- keine mütterliche Erkrankung
- Unbekannt

Unter „mütterliche Erkrankungen“ wurden die folgenden Erkrankungen erfasst:

- internistische
- infektiologische
- dermatologische
- psychiatrische
- neurologische
- orthopädische
- gynäkologische

und das Outcome bis 14 Tage, >14Tage sowie die Termingeburten angeschaut.

Tabelle 18: Outcome bis 14 Tage nach Punktion und Einflussfaktor „mütterliche Erkrankung“

Outcome	Mütterliche Erkrankung	Keine mütterliche Erkrankung	Unbekannt
Abort	3	11	0
Anderes Outcome	3	9	0

Tabelle 19: Outcome >14Tage nach Punktion und Einflussfaktor „mütterliche Erkrankung“

Outcome	Mütterliche Erkrankung	Keine mütterliche Erkrankung	unbekannt
Abort	4	11	0
Anderes Outcome	22	68	3

Tabelle 20: Termingeburt und Einflussfaktor „mütterliche Erkrankung“

Outcome	Mütterliche Erkrankung	Keine mütterliche Erkrankung	Unbekannt
Termingeburt	151	908	27

4.9. Verteilung der Aborte in Abhängigkeit von Voroperation am Uterus

Unter Voroperationen wurden Operationen mit Eröffnung des Cavums oder Operationen an der Cervix im Sinne einer Konisation verstanden.

Es wurde in 3 Kategorien unterteilt:

- Voroperation Uterus
- keine Voroperation
- Unbekannt

und das Outcome bis 14 Tage, >14Tage sowie die Termingeburten angeschaut.

Tabelle 21: Outcome bis 14Tage nach Punktion und Einflussfaktor „Voroperation am Uterus“

Outcome	Voroperation am Uterus	Keine Voroperation	Unbekannt
Abort	3	10	0
Anderes Outcome	2	11	0

Tabelle 22: Outcome >14Tage nach Punktion und Einflussfaktor „Voroperation am Uterus“

Outcome	Voroperation am Uterus	Keine Voroperation	unbekannt
Abort	1	13	0
Anderes Outcome	11	71	0

Tabelle 23: Termingeburt und Einflussfaktor „Voroperation am Uterus“

Outcome	Voroperation am Uterus	Keine Voroperation	unbekannt
Termingeburt	128	946	12

4.10. Statistische Auswertung

In der statistischen Analyse wurde zunächst nach Gesundheitszustand des Kindes („Kind krank“ oder „Kind gesund“) gegliedert. Danach wurde weiter nach Punktionsverfahren gruppiert.

In der Gruppe der gesunden Kinder wurden 511 mittels CVS, 583 mit AC und 5 mit kombinierten Punktionsverfahren untersucht.

In der Gruppe der kranken Kinder wurden 63 mittels CVS, 120 mit AC und 8 mit kombinierten Punktionsverfahren untersucht.

Je nach Gesundheitszustand des Kindes wurde das Outcome nach Art der Punktion angeschaut und die prozentuale Verteilung ermittelt.

Verteilung des Outcome unterteilt nach Punktionsart und Gesundheitszustand des Kindes

Tabelle 24: Outcome gesunder Kinder unterteilt nach Punktionsart

Outcome	CVS		AC		Kombiniert	
Lebend am Termin	487	95.3%	539	92.5%	5	100%
IUFT	1	0.2%	-	-	-	-
Abort	3	0.6%	8	1.4%	-	-
Induzierter Abort	2	0.4%	5	0.9%	-	-
Keine Information	1	0.2%	-	-	-	-
Lebend preterm	16	3.1%	29	5.0%	-	-
Partus immaturus lebend	1	0.2%	2	0.3%	-	-

Tabelle 25: Outcome kranker Kinder unterteilt nach Punktionsart

	CVS		AC		Kombiniert	
Lebend am Termin	12	19.0%	42	35%	1	12.5%
Verstorben > 1 Woche post partum	1	1.6%	-	-	-	-
Verstorben < 1 Woche post partum	3	4.8%	5	4.2%	-	-
IUFT	-	-	8	6.7%	1	12.5%
Abort	11	17.5%	7	5.9%		
Induzierter Abort			34	28.3%	4	50%
Lebend preterm	7	11.1%	21	17.5%	1	12.5%
Partus immaturus lebend	3	4.8%	2	1.7%	1	12.5%
Verstorben unter Geburt	1	1.6%	1	0.8%	-	-

Abortrate gesunder Kinder nach CVS und AC

Bei den gesunden Kindern mit CVS erlitten 3 Frauen (0.6%) einen Abort.

Bei den gesunden Kindern mit AC erlitten 8 Frauen (1.4%) einen Abort.

In der Gruppe der gesunden Kinder mit kombinierten Punktionen kamen keine Aborte vor.

Abortrate kranker Kinder nach AC und CVS

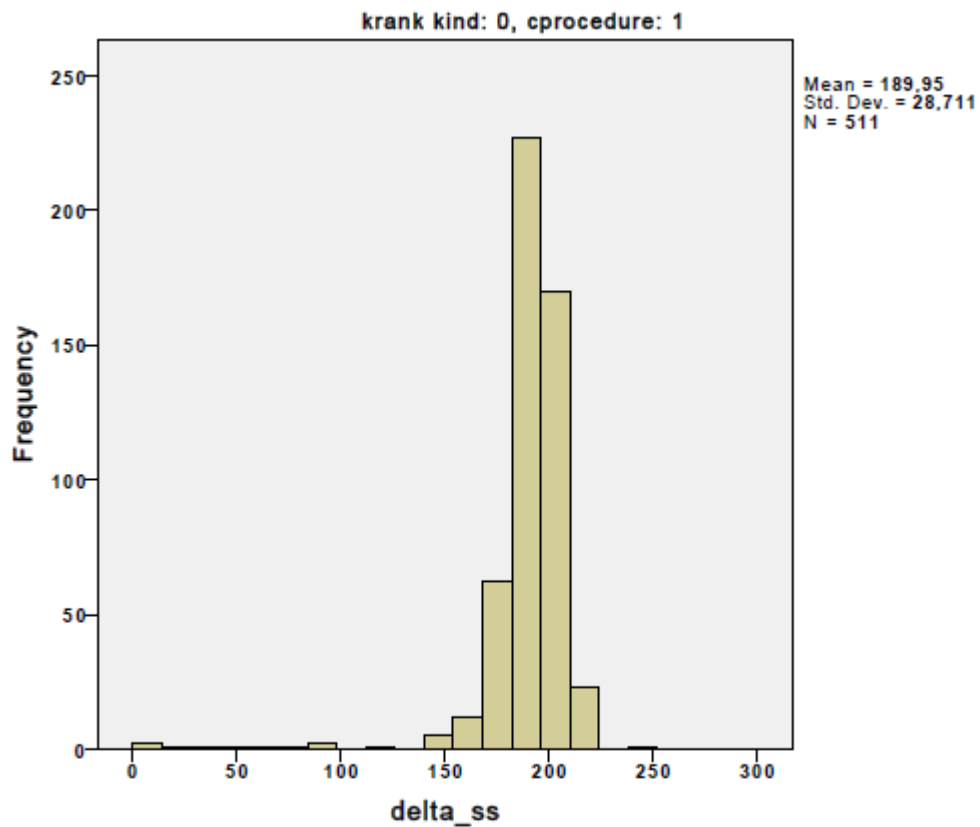
In der Gruppe der kranken Kinder mit CVS erlitten 11 Frauen (17.5%) einen Abort.

In der Gruppe der kranken Kinder mit AC erlitten 7 Frauen (5.9%) einen Abort.

In der Gruppe der kranken Kinder mit kombinierter Punktion kamen keine Aborte vor.

Als nächstes wurde der Fokus auf die Zeitintervalle von der Punktion bis zur Geburt respektive Abort gesetzt.

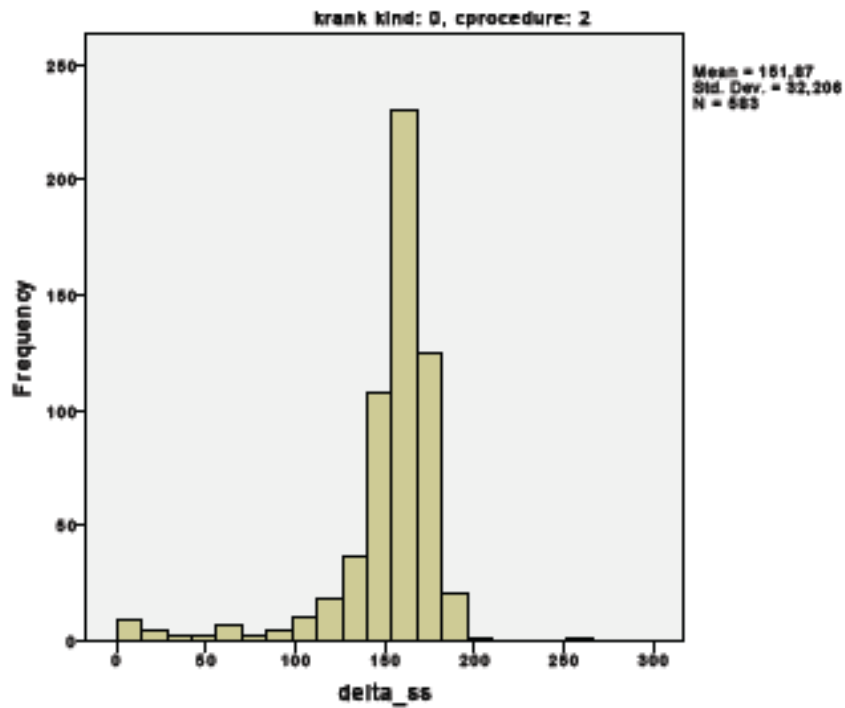
Graphik 6:
Verteilung der Zeitintervalle nach CVS von der Punktion bis zur Geburt/Abort



Das Zeitintervall in Tagen zwischen Geburt/Abort nach CVS lag zwischen 0 und 250 Tagen. Das mittlere Zeitintervall zwischen Intervention und Geburt/Abort lag bei 190 Tagen.

Graphik 7:

Verteilung der Zeitintervalle in Tagen nach AC von der Punktion bis zur Geburt/Abort



Das Zeitintervall zwischen Geburt/Abort in Tagen nach AC lag zwischen 0 und 260 Tagen. Das mittlere Zeitintervall zwischen Intervention und Geburt/Abort lag bei 152 Tagen.

Tabelle 25: Unterteilung nach Gesundheitszustand des Kindes, Punktionsart und Zeitintervallen

Unterteilung nach Gesundheitszustand des Kindes (0 = gesund, 1 = krank), Punktionsart (1 = CVS, 2 = AC, 3 = kombinierte Punktion), Outcome und nach Art der Punktion (1 = CVS, 2 = AC, 3 = kombinierte Punktion) und Zeitintervallen (1 = 0-14d, 2 = 15-21d, 3 = >21d)

outcome * delta_ss (Binned) Crosstabulation

Count				delta_ss (Binned)			Total
krank kind	cprocedure			1	2	3	
0	1	outcome	1	0	0	487	487
			4	0	0	1	1
			5	1	0	2	3
			6	1	1	0	2
			8	0	0	1	1
			9	0	0	16	16
			10	0	0	1	1
			Total	2	1	508	511
	2	outcome	1	1	0	538	539
			5	4	2	2	8
			6	2	1	2	5
			9	3	0	26	29
			10	0	0	2	2
			Total	10	3	570	583
	3	outcome	1			5	5
			Total			5	5
1	1	outcome	1	0	0	12	12
			2	0	0	1	1
			3	0	0	3	3
			5	4	0	4	8
			6	18	4	3	25
			7	1	1	1	3
			9	0	0	7	7
			10	0	0	3	3
			11	1	0	0	1
			Total	24	5	34	63
	2	outcome	1	0	0	42	42
			3	1	0	4	5
			4	2	1	5	8
			5	3	0	2	5
			6	23	7	4	34
			7	1	1	0	2
			9	4	0	17	21
			10	0	0	2	2
			11	0	0	1	1
			Total	34	9	77	120
	3	outcome	1	0	0	1	1
			4	0	0	1	1
			6	3	1	0	4
			9	0	0	1	1
			10	1	0	0	1
			Total	4	1	3	8

In der Gruppe der kranken Kinder nach CVS ereigneten sich 4 Spontanaborte und 2 missed abortions (outcome 7) im Zeitintervall 0-14d, ein Spontanabort (outcome 5) und eine missed abortion im Zeitintervall 15-21d und 4 Spontanaborte und eine missed abortion (outcome 7) im Zeitintervall >21d nach Punktion.

Bei allen kranken Kindern mit AC erlitten im Zeitintervall 0-14d insgesamt zwei Kinder einen Spontanabort (outcome 5) und ein Kind eine missed abortion (outcome 7).

Im Zeitintervall 15-21d nach AC erlitt ein Kind eine missed abortion (outcome 7).

Im Zeitintervall >21d nach AC erlitten zwei kranke Kinder einen Spontanabort (outcome 5). In der Gruppe der kombinierten Punktionen traten keine Aborte auf.

Bei Vergleich des Risikos eines Aborts innerhalb von 14 Tagen nach Punktion zeigte sich bei AC versus CVS, dass in der Klinik für Geburtshilfe das Risiko für Abort bei einer CVS nicht signifikant kleiner war als bei einer AC (0.2% KI 95%, 0.0% bis 1.1%) vs. 0.7% KI 95%, 0.3% bis 1.8%; $P=0.38$).

5. Diskussion

In unserer retrospektiven Studie mit 1290 Patientinnen hatten 574 Frauen eine CVS, 703 Frauen eine AC und 13 eine Kombination aus AC, Chordozentese und bzw. oder Plazentabiopsie.

Bezüglich des Gestationsalters bei Punktion hatten 71.4% der Patientinnen mit CVS/Plazentabiopsie ihre Punktion in der 12.-13.SSW (Range 10.SSW-25.SSW) und 49.6% der Patientinnen mit AC hatten ihre Punktion in der 16.-17. SSW (Range 12.SSW-25.SSW) und erfolgten somit in einem für die jeweilige Untersuchungsmethode günstigen Zeitfenster (Nicolaidis et al).

Innerhalb der ersten 14 Tage nach Punktion zeigte sich in der Gruppe gesunder Kinder eine Abortrate von 0.2% nach CVS und 0.7% nach AC, was somit am ehesten punktionsbedingten Aborten entspricht. Die ermittelten Zahlen decken sich mit ermittelten Daten anderer Zentren (Enzensberger et al, Tabor et al).

In der Gruppe der morphologisch/karyotypisch kranken Kinder zeigte sich in der Gruppe mit CVS eine Abortrate von 17.5% und in der Gruppe mit AC 5.9%. Diese erhöhten Werte haben wir als Kollektiv-bedingt interpretiert (Chuckle, Morris et al). Die Kategorisierung der Aborte in spontan bzw. eher punktionsbedingt innerhalb des Zeitintervalls von 14 Tagen nach der Punktion, wie sie bereits von anderen Autoren (Maxell et al., Nanal et al., Wilson et al.) vorgenommen wurde, erschien uns zum besseren Vergleich ebenfalls sinnvoll, wohl wissend, dass eine absolute Unterteilung nicht möglich sein wird. Ein Teil der Aborte kann auch nach diesen zwei Wochen durchaus punktionsbedingt gewesen sein. Umgekehrt kann nicht mit letzter Sicherheit beurteilt werden, ob alle Aborte in den ersten 14 Tagen nicht doch spontan und somit unabhängig von der Punktion aufgetreten wären. Um diesbezüglich genauere Aussagen machen zu können, wären grössere prospektiv kontrollierte und randomisierte Studien notwendig.

Insgesamt lässt sich jedoch sagen, dass das Risiko für eine Schwangere, einen Abort nach CVS oder AC zu erleiden, klein ist. Die tiefe Abortrate von 0.2 bei CVS bzw. 0.7% bei AC 0.7 % lässt sich grösstenteils durch die Fortschritte der Untersuchungstechniken wie beispielsweise die bessere Auflösung bei den Ultraschallgeräten, der Ultraschall-gesteuerten Nadelführung, sowie der zunehmenden Erfahrung der punktierenden Ärzte erklären (Bettelheim et al, Enzensberger et al.).

Den nicht signifikant erhöhten Anteil von Aborten nach AC gegenüber CVS haben wir als Zufall gewertet. Der Vergleich der Punktionen bezüglich Abortrate wird in verschiedenen Studien kontrovers diskutiert (Caughey et al., Bettelheim et al., Smidt-Jensen et al.).

Limitationen dieser Studie sind das retrospektive Design sowie die eher kleine Fallzahl, sodass Korrekturfaktoren wie mütterliches Alter, mütterlicher BMI, Nikotinkonsum sowie Voroperationen am Uterus nicht weiter untersucht werden konnten.

Nicht unerheblich sind auch die 9.1% Frauen, deren Schwangerschaftsoutcome nicht ermittelt werden konnte, was mit einem gewissen Bias auf unsere Werte einhergeht.

Die gewonnenen Informationen sollen für eine optimale Beratung der Schwangeren hier am Universitätsspital Zürich als Teilaspekt einfließen. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund der neuen nicht-invasiven Pränataltests, wie dem seit 2012 auf dem Markt befindlichen Praena[®] Test, bei welchem die Erkennungsrate einer freien Trisomie 21 mit mindestens 95% angegeben wird bei ca. 0.5% falsch positiven Ergebnissen und welcher auch Trisomie 13 und 18 detektieren kann. Ähnlich sind die Daten des seit März 2013 verfügbaren Prendia[®] Test, der zusätzlich zur Trisomie 21, 13 und 18 auch zuverlässig Geschlechtschromosomenanomalien und gröbere Chromosomenanomalien (in der Grössenordnung von ca. 20 Mb) erkennen kann.

Schlussfolgerung

Es ist zukünftig damit zu rechnen, dass die Zahlen invasiver pränataler Untersuchungen weiter zurückgehen werden bei stetig zunehmendem Stellenwert der neuen nicht-invasiven Pränatal-Tests. Es sollten deshalb neue Empfehlungen erstellt werden, wann und in welchen Risikokonstellationen welche Untersuchungen zu empfehlen sind. Zudem gilt es zu diskutieren, ob aufgrund der zukünftig wahrscheinlich rückläufigen Punktionen diese Untersuchungen grösseren Zentren mit höheren Fallzahlen vorbehalten bleiben sollten, damit die Übung und Erfahrung der Untersuchenden und damit verbunden auch ein möglichst tiefes Abortrisiko weiterhin gewährleistet werden können (Enzensberger et al.).

6. Literaturverzeichnis

Bettelheim D., Kolinek D. Schaller A., Bernaschek G. Complication rates of invasive intrauterine procedures in a center for prenatal diagnosis and therapy. *Ultraschall in der Medizin* 2002; 81:119-22

Caughey AB, Hopkins LM, Norton ME. Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 612-616

Cuckle H. Down syndrome fetal loss rate in early pregnancy. *Prenat Diagn* 1999; 19: 1175-1180.

Enzensberger C, Pulvermacher C, Degenhardt J., Kawacki A., Germer U., Gembruch U., Krapp M., Weichert J., Axt-Flidner R. Fetal Loss Rate and Associated Risk Factors After Amniocentesis, Chorionic Villus Sampling and Fetal Blood Sampling. *Ultraschall in Med* 2012; 33: E75-E79

Ekelund CK, Jørgensen FS, Petersen OB et al. Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ* 2008; 337: s. a2547

Estermann C., Zimmermann R. Quack-Lötscher K. Fallkontrollstudie zum Abortrisiko nach Amniocentese oder Chorionzottenbiopsie. *Inauguraldissertation* 2009; 1-28

Guex N., Iseli C., Syngelaki A., Pescia A, Nicolaides K.H., Xenarios I., Conrad B. A robust 2nd generation genom-wide test for fetal aneuploidy based on shotgun sequencing cell-free DNA in maternal blood. *Prenatal Diagnosis* 2013; 33: 1-4

Hagen A, Entezami M, Gasiorek-Wiens A et al. The impact of first trimester screening and early fetal anomaly scan on invasive testing rates in women with advanced maternal age. *Ultraschall in Med* 2011; 32: 302-306

Hoesli I, Walter-Göbel I, Tercanli S et al. Spontaneous fetal loss rates in a non-selected population. *Am J Med Genet* 2001; 100: 106-109

Kline J, Levin B, Kinney A et al. Cigarette smoking and spontaneous abortion of known karyotype. Precise data but uncertain inferences. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 417-427

Kozlowski P, Knippel A, Stressig R. Individual risk of fetal loss following routine second trimester amniocentesis: a controlled study of 20,460 cases. *Ultraschall in Med* 2008; 29: 165-172

Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999; 19: 142-145.

Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 687-694

Nicolaides K, Brizot Mde L, Patel F et al. Comparison of chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10–13 weeks' gestation. *Lancet* 1994; 344: 435-439

Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708-1712

Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W et al. Maternal age-and gestationspecific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 167-170

Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J et al. Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992; 340: 1237-1244

Stranc L, Evans J, Hamerton J, Chorionic villus sampling and amniocentesis for prenatal diagnosis. *Lancet* 1997; 349: 711-14

Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S et al. Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. Lancet 1997; 350: 697-70

Tabor A, Vestergaard CH, Lidegaard Ø. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 34: 19-24

The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. Lancet 1998; 351: 242-247

Willruth A, Vieten J, Berg C et al. Decision making and attitudes towards invasive prenatal diagnosis in the early second trimester. Ultraschall in Med 2010; 31: 515-519

7. Danksagung

Ich möchte allen, die mir die Arbeit an meiner Dissertation ermöglichten und erleichterten, ganz herzlich danken, insbesondere:

- Frau Dr. med. Katharina Quack Lötscher, Fachärztin für Prävention und Gesundheitswesen, für ihren grossen Support und ihre Geduld
- Herrn Prof. Dr. med. R. Zimmermann, Chefarzt der Geburtshilfe des Universitätsspital Zürich, für sein Vertrauen in mich als Doktorandin
- Herrn Prof. Dr. Burkhard Seifert, Biostatistiker an der Universität Zürich, für seine kompetente und speditive Unterstützung bei der statistischen Auswertung

Ein grosses Dankeschön gilt auch meiner Familie und besonders meinem Mann und meinen Kindern, die mich in meinem beruflichen Werdegang immer unterstützt und auch turbulente Zeiten mitgetragen haben.